

(案)

## 農薬評価書

# アセトクロール

2008年3月7日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯 .....	3
○食品安全委員会委員名簿 .....	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	3
○要約 .....	4
I. 評価対象農薬の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	5
6. 構造式 .....	5
7. 開発の経緯 .....	5
II. 安全性に係る試験の概要 .....	6
1. 動物体内運命試験 .....	6
(1) 動物体内運命試験(ラット)① .....	6
(2) 動物体内運命試験(ラット)② .....	6
(3) 動物体内運命試験(ラット)③ .....	7
(4) 畜産動物における動物体内運命試験 .....	7
2. 植物体内運命試験 .....	9
(1) トウモロコシ① .....	9
(2) トウモロコシ② .....	10
(3) 輪作作物① .....	10
(4) 輪作作物② .....	11
3. 土壌中運命試験 .....	11
(1) 土壌中運命試験 .....	11
(2) 土壌吸着試験 .....	12
4. 水中運命試験 .....	12
5. 土壌残留試験 .....	12
6. 作物残留試験 .....	12
7. 一般薬理試験 .....	12
8. 急性毒性試験 .....	12
(1) 急性毒性試験 .....	12
(2) 急性神経毒性試験 .....	13
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	13
10. 亜急性毒性試験 .....	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)① .....	13

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	14
(3) 119 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	14
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②	15
(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	15
(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	16
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	16
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	16
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	18
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	19
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③	20
(6) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ①	21
(7) 23 カ月間発がん性試験 (マウス) ②	21
1 2. 生殖発生毒性試験	23
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①	23
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②	23
(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ③	24
(4) 発生毒性試験 (ラット) ①	25
(5) 発生毒性試験 (ラット) ②	25
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	26
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	26
1 3. 遺伝毒性試験	26
1 4. その他の試験	29
(1) 鼻腔における発がん性に関する検討試験	29
(2) 甲状腺における発がん性に関する検討試験	33
(3) 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	35
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	40
・別紙 2: 検査値等略称	41
・参照	42

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
2007年 12月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1218004号）、関係書類の接受（参照2、3）  
2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（要請事項説明）（参照4）  
2008年 3月 7日 第12回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照5）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

## 要 約

酸アミド系除草剤である「アセトクロール」(CAS No. 19666-30-9)について、米国 EPA の評価書を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、反芻動物及び家禽)、植物体内運命(トウモロコシ及び輪作作物)、土壌中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、急性神経毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、アセトクロール投与による影響は主に肝臓、腎臓、中枢神経系、鼻腔及び甲状腺に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは肝、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝、肺及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた慢性毒性試験②の 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：アセトクロール

7 英名：acetochlor (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：2-クロロ-*N*-エトキシメチル-6'-エチルアセト-*o*-トルイジド

12 英名：2-chloro-*N*-ethoxymethyl-6'-ethylacet-*o*-toluidide

14 **CAS (No. 34256-82-1)**

15 和名：2-クロロ-*N*-(エトキシメチル)-*N*-(2-エチル-6-メチルフェニル)アセタ  
16 ミド

17 英名：2-chloro-*N*-(ethoxymethyl)-*N*-(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide

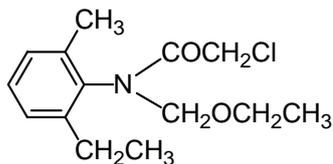
19 **4. 分子式**

20  $C_{14}H_{20}ClNO_2$

22 **5. 分子量**

23 269.77

25 **6. 構造式**



28 **7. 開発の経緯**

29 アセトクロールは米国モンサント社により開発された酸アミド系除草剤で、  
30 植物の炭素数 20 以上の長鎖脂肪酸の生合成酵素阻害作用により、雑草の主に  
31 幼芽部の伸長を抑制し殺草活性を示す。

32 日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫  
33 定基準値が設定されている。

## 11 II. 安全性に係る試験の概要

12 米国 EPA 評価書（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理し  
13 た。

14 各種運命試験 [II.1~2] は、アセトクロール、エチルメチルアニリン誘導体  
15 (EMA) 型の代謝物、ヒドロキシエチルメチルアニリン誘導体 (HEMA) 型  
16 代謝物及び代謝物 57 のフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したものを  
17 用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合、アセトクロール  
18 に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されて  
19 いる。

### 11 1. 動物体内運命試験

#### 12 (1) 動物体内運命試験 (ラット) ①

13 ラットに  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールを 10 または 400 mg/kg 体重の用量で単回経  
14 口投与し、動物体内運命試験が実施された。

15  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールの排泄は速やかで、投与後 2 日間で総投与放射能  
16 (TAR) の 70%超が排泄された。消失は 2 相性を示し、10 mg/kg 体重投与  
17 群の消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、分布相で 5.4~10.4 時間、消失相で 129~286 時間  
18 であった。赤血球を除き、組織中に高濃度の放射能の残留は認められなかつ  
19 た。試験終了時における赤血球中の残留放射能は約 2.5%TAR であった。

20 主要代謝物はメルカプツール酸誘導体であり、その他に含硫黄誘導体が検  
21 出された。主要代謝経路は、*N*-脱アルキル化及びグルクロン酸抱合化である  
22 と考えられた。(参照 3)

23 (EPA 40 頁)

#### 24 (2) 動物体内運命試験 (ラット) ②

25 ラットに  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールを 10 または 200 mg/kg 体重の用量で単回経  
26 口投与、ならびに 10 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与し、動物  
27 体内運命試験が実施された。

28  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールの吸収及び消失は速やかで、投与後 5 日間で  
29 92~95%TAR が排泄され、 $T_{1/2}$  は 20~30 時間であった。主要排泄経路は尿中  
30 であり、投与後 24 時間で約 60%TAR が尿中に排泄された。200 mg/kg 体重  
31 投与群の雄では、胆汁排泄を介した糞中排泄が有意に認められた。消失は 2  
32 相性を示した。組織及びカーカスへの蓄積性は認められず、放射能は主とし  
33 て赤血球及び灌流臓器 (心臓、脾臓、腎臓、肺、肝臓) に分布した。

34 主要代謝経路は、*N*-脱エチル化されたアセトクロールのグルタチオン抱合  
35 化、メルカプツール酸抱合化またはグルクロン酸抱合化であり、尿中で 15  
36 種類、胆汁中で 4 種類、糞中で 5 種類の代謝物が検出された。糞中ではスル  
37 ホキシメチル及びシステイン抱合体も検出された。尿中の主要代謝物は、*N*-  
38 脱エチル化されたアセトクロールのメルカプツール酸抱合体、胆汁中の主要  
39 代謝物はグルクロン酸抱合体であった。糞中には特徴付けられる主要代謝物

1 は認められなかった。(参照3)

2 (EPA 40 頁)

### 3 4 (3) 動物体内運命試験 (ラット) ③

5 ラットに、11.8 または 0.763 mg/g に希釈したアセトクロールを経皮投与  
6 した結果、10 時間の投与期間中に 19~23%が経皮吸収された。(参照3)

7 (EPA 40 頁)

### 8 9 (4) 畜産動物における動物体内運命試験

#### 10 ①反芻動物 (ヤギ及び乳牛)

11 ヤギに  $^{14}\text{C}$ -EMA 型代謝物及び  $^{14}\text{C}$ -アセトクロール、また、乳牛に  $^{14}\text{C}$ -代  
12 謝物 57 を混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

13 試験の概要及び各部位における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

14 試験①において、尿及び糞中の代謝物は EMA 型代謝物であり、それぞれ  
15 83%TRR 及び 77%TRR であった。

16 試験②において、50 mg/kg 投与群のヤギの、乳汁及び組織から、総残留  
17 放射能 (TRR) の 54~100%が抽出され、代謝物が分析された。EMA 型代謝  
18 物は肝臓から 0.04  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓から 0.13  $\mu\text{g/g}$  検出され、脂肪、筋肉及び乳汁  
19 では 0.01  $\mu\text{g/g}$  未満であった。HEMA 型代謝物は乳汁及び全ての組織で 0.01  
20  $\mu\text{g/g}$  未満であった。尿の分析により、尿中の主な代謝物は EMA 型代謝物 ( $\geq$   
21 83%TRR) であり、HEMA 型代謝物は 1%TRR 以下であった。これは、EMA  
22 型代謝物から HEMA 型代謝物への酸化反応が限られていることを示してい  
23 た。

24 試験③において、尿、肝臓及び腎臓中の代謝物分析から、親化合物は検出  
25 されなかった ( $<0.1\%$ TRR)。主な代謝物はアセトクロールのシステイン抱  
26 合体 (代謝物 44) であり、尿中に 37%TRR、糞中に 15%TRR、腎臓でから  
27 18%TRR 検出された。

28 試験④において、尿、糞、乳汁、筋肉、肝臓及び腎臓中の代謝物が分析さ  
29 れた。親化合物は、糞中から低レベル (0.8%TRR) で検出されたが、尿、乳  
30 汁及び組織からは検出されなかった。代謝物 44 が主要代謝物として、尿  
31 (23.6%TRR) 及び乳汁 (18.6%TRR) から検出された。尿及び乳汁中のそ  
32 の他の代謝物はそれぞれ 5%TRR 未満であった。筋肉、肝臓及び腎臓から代  
33 謝物は同定されなかったが、EMA 及び HEMA 型代謝物が、それぞれ合計で  
34 0.007 (筋肉)、0.08 (肝臓) 及び 0.04 (腎臓)  $\mu\text{g/g}$  検出された。

35 試験⑤において、代謝物 57 が尿中で 80%TRR、糞中で 88%TRR、腎臓で  
36 43%TRR 検出された。

37 これらの試験以外に、ヤギ (4 頭) に、 $^{14}\text{C}$ -HEMA 型代謝物を 0.5、1.5  
38 または 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与する試験が実施された。その結果、  
39 いずれの投与群の乳汁及び組織においても総残留放射能濃度は 0.001  $\mu\text{g/g}$

未満であった。乳汁及び組織の代謝物分析においても、EMA 及び HEMA 型代謝物とも検出されなかった (0.01 µg/g 未満)。(参照 3)

(EPA 14~15 頁)

表1 試験の概要及び各部位における残留放射能濃度 (µg/g)

試験番号	①	②	③	④	⑤
動物種	ヤギ	ヤギ	ヤギ	ヤギ	ウシ
投与物	<sup>14</sup> C-EMA*	<sup>14</sup> C-EMA*	<sup>14</sup> C-アセトクロール	<sup>14</sup> C-アセトクロール	<sup>14</sup> C-代謝物 57
投与日数(日)	5	7	4	4	7
投与量(mg/kg) (頭数)	20 (2)	10(2) : 50(1)	1(2)、90(1)	10(2)	25(1)
部位	残留放射能濃度 (µg/g)				
乳汁	0.007	≤0.003 : 0.013~0.014	0.15~0.19	0.016	0.0063
腎臓	0.025	0.008	0.160	4.16	0.479
肝臓	0.046	0.136	0.097	4.55	0.588
筋肉	<0.001	0.006	0.010	0.23~0.25	0.020~0.024
脂肪	<0.001	<0.005	<0.005	0.10	≤0.008

注)試験③の残留放射能濃度は 90 ppm 投与群の値。

\*) ベンゼン環の炭素を均一に <sup>14</sup>C で標識した、4 種類の EMA 型代謝物の混合物。

## ②家畜

産卵鶏に <sup>14</sup>C-EMA 型代謝物、<sup>14</sup>C-代謝物 57 及び <sup>14</sup>C-アセトクロールを混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験の概要及び各部位における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

試験①において、いずれの用量群においても、排泄物から 95~98%TAR、0.02%TAR が卵から回収された。卵と組織の代謝物分析により、EMA 型代謝物が、肝臓で 63%TRR、筋肉で 20~48%TRR、脂肪で 86%TRR 検出された。筋肉ではさらに HEMA 型代謝物が 1~10%TRR、ヒドロキシエチルヒドロキシメチルアニリン誘導体(HEHMA)型代謝物が 3~6%TRR 検出された。卵白からは EMA 及び HEMA 代謝物が、合計で 45~52%TRR 検出された (HEMA 代謝物は EMA の代謝物より 2~4 倍多かった)。卵黄からは、EMA (65%TRR) 及び HEMA (27%TRR) 両方の代謝物が合計で 92%TRR 検出された。

試験②において、排泄物及びケージ洗浄液から 92%TAR が回収された。排泄物中から、EMA 及び HEMA 型代謝物が、それぞれ 84 及び 8%TRR 検出された。EMA 型代謝物はさらに卵黄から 0.015 µg/g、肝臓から 0.01 µg/g 検出されたが、HEMA 型代謝物は検出されなかった。

試験③において、排泄物中から 98%TAR 超が回収された。排泄物、脂肪

及び卵黄の代謝物分析では、代謝物 57 が排泄物から 77%TRR、脂肪から 41%TRR、卵黄から 36%TRR 検出された。その他の代謝物は検出されなかった。

試験④において、いずれの用量群とも、排泄物及びケージ洗浄液から 76~89%TRR が回収された。代謝物分析では、肝臓から親化合物が 5.6%TRR、EMA 代謝物が 12%TRR 検出された。排泄物からは、主要代謝物として代謝物 27 が 10%TRR、その他に EMA 型代謝物が 19%TRR 検出された。(参照 3)

(EPA 15~17 頁)

表 2 試験の概要及び各部位における残留放射能濃度 (µg/g)

試験番号	①		②	③	④	
投与物	<sup>14</sup> C-EMA*		<sup>14</sup> C-EMA*	<sup>14</sup> C-代謝物 57	<sup>14</sup> C-アセトクロール	
投与日数(日)	6		7	10	4	
投与量(mg/kg)	15	100	10	10	1	90
部位	残留放射能濃度 (mg/kg)					
卵白	0.009	0.107	0.009 (Ave.0.006)	<0.003 (0.007)	(卵として) <0.004	(卵として) 0.16
卵黄	0.027	0.173	0.017 (Ave.0.015)	0.016		
腎臓	—	—	0.013	—	0.053~0.062	3.48~7.48
肝臓	0.045	0.266	0.031	0.006	0.041~0.055	2.48~5.13
筋肉	0.010	0.032	0.002	0.005	0.004~0.006	0.30~0.63
脂肪	0.005	0.007	0.010	0.025	<0.010	0.16~0.46

注)試験①~③の残留放射能濃度は最大値を示す。Ave.)平均値。—)記載なし。

\*) ベンゼン環の炭素を均一に <sup>14</sup>C で標識した、4 種類の EMA 型代謝物の混合物。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トウモロコシ①

温室内で栽培した発芽前のトウモロコシに、<sup>14</sup>C-アセトクロールを 1,681 g ai/ha の用量で処理し、処理 3.5 カ月後 (成熟期) まで栽培して、植物体内運命試験が実施された。

トウモロコシにおける総残留放射能濃度は穀粒で 0.2 mg/kg、茎葉 (foliage) で 26.7 mg/kg であった。溶媒抽出により、茎葉から総残留放射能 (TRR) の 81%、穀粒から 37%TRR が抽出された。親化合物は、穀粒からも茎葉からも検出されなかった。約 65 種の代謝物が穀粒及び茎葉から検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。強酸加水分解処理により、放射性残留物の大部分は EMA または HEMA 型代謝物に変換されていた。(参照 3)

(EPA 13頁)

## (2) トウモロコシ②

温室内で栽培した移植前のトウモロコシの移植前に、<sup>14</sup>C-アセトクロール(乳剤)を2,800 g ai/haの用量で処理し、処理55日後に茎葉を、処理134日後(成熟期)に穀粒、飼料(fodder)及び穂軸を採取して、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は茎葉及び飼料で4.6~4.7 mg/kg、穀粒及び穂軸で0.06~0.08 mg/kgであった。親化合物は、茎葉、飼料及び穀粒で検出されなかった。飼料(5.27 mg/kg)の分析により、8種のEMA型代謝物(それぞれ5.8%TRR以下、合計で23.2 %TRR)、フェニル環の水酸基の位置異性体である代謝物55(3.2%TRR)及び代謝物57(12.7%TRR)が検出された。茎葉の結果は、飼料の結果と同じであった。穀粒(0.069 mg/kg)の分析により、4種のEMA型代謝物(それぞれ3.6%TRR以下)、代謝物55(3.0%TRR)及び代謝物57(8.8%TRR)が検出された。HEMA型代謝物は強塩基加水分解により検出された。農産物(commodities)の穀粒中では、EMA及びHEMA型代謝物いずれも定量限界未満(<0.02 mg/kg)であった。EMA型代謝物は茎葉中で27.9%TRR、飼料中で17.1%TRR、HEMA型代謝物は茎葉及び飼料中で4.6~4.8%TRRであった。代謝物57及び55は茎葉及び飼料中の主要代謝物であり、土壌中の代謝物17の吸収により形成されたと考えられた。(トウモロコシ①の試験でこれらの異性体(代謝物55及び57)が検出されなかったのは、臭化メチルで土壌を燻蒸消毒し、アセトクロールを代謝する土壌中の微生物の活性が失われたことによると考えられた。)(参照3)

(EPA 13~14頁)

## (3) 輪作作物①

砂壤土に<sup>14</sup>C-アセトクロールを3,360 g ai/haの用量で1回処理後、輪作作物(レタス、ダイコン及び小麦)を栽培し、各作物における植物体内運命試験が実施された。

処理後30、120及び365日後に栽培された全ての輪作作物(レタス、ダイコン及び小麦)において、総残留放射能は0.01 mg/kgより多かった(散布120日後が最も高かった)。各時期に栽培された各作物の63%TRR以上について、抽出され、同定された。親化合物は処理120日後に栽培されたダイコンの茎葉からのみ検出された(4%TRR、0.03 mg/kg)。輪作作物から全部で17種の代謝物、即ち、12種のEMA型代謝物、3種のHEMA型代謝物、及び2種のHMEA型代謝物が同定された。各作物でEMA、HEMA及びHMEA型代謝物の順で濃度が高かった。トウモロコシでは認められなかったHMEA型代謝物を除き、輪作作物における代謝物はトウモロコシと同様であった。代謝物57は輪作作物では認められなかった(トウモロコシ①の試験で認め

られなかったのと、同じ理由によると考えられた。(参照 3)

(EPA 17 頁)

#### (4) 輪作作物②

米国の 19 箇所のトウモロコシ栽培地に、トウモロコシの発芽前にアセトクロール(乳剤)を 3,360 g ai/ha の用量で 1 回処理後、トウモロコシを栽培、収穫し、収穫後、輪作作物(秋撒き小麦:前作収穫後 3.0~5.9 カ月、大豆及びソルガム:前作収穫後 10.4~14.2 カ月)を栽培し、各作物における植物体内運命試験が実施された。

各作物中の、各部位における代謝物濃度(EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物の合計、()内は EMA 及び HEMA 型代謝物の合計の最大値)は表 3 に示されている。

いずれの輪作作物においても、EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物の順で濃度が高かった。(参照 3)

(EPA 17~18 頁)

表 3 輪作作物中の各部位における代謝物濃度

作物	部位及び代謝物濃度 (mg/kg)				
秋撒き小麦	穀粒	茎葉	麦わら(straw)		
	<0.03 (<0.02)	<0.03~0.531 (0.457)	<0.03~0.124 (0.104)		
ソルガム	穀粒	茎葉	飼料(fodder)	干草 (hay)	サイレージ
	<0.03 (<0.02)	<0.03~0.103 (0.093)	<0.03~0.082 (0.068)	<0.03~0.206 (0.186)	<0.03~0.068 (0.057)
大豆	種子	茎葉	干草 (hay)		
	<0.03~0.128 (0.101)	<0.03~0.769 (0.648)	<0.034~1.217 (1.064)		

( ): EMA 及び HEMA 型代謝物の合計の最大値

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 土壌中運命試験

アセトクロールの土壌からの主な消失は、主に微生物による分解、流出及び溶脱によるものと考えられ、非生物学的プロセス(加水分解及び光分解)では安定であった。推定半減期は 8~18 日であった。

粒子の細かい好氣的土壌において、アセトクロールの半減期は比較的短く、より粒子の粗い土壌(砂地で低有機質土壌では微生物の活性が低いことに関連して)比較的安定であると考えられた。

1 主な好氣的土壤中代謝物は、塩素の酸化的置換によるオキサミド酸及びグル  
2 タチオン抱合後代謝されたスルホン酸（チオ酢酸スルホキシド）であった。（参  
3 照 3、6）

4 (EPA 18~19 頁)

5  
6 **(2) 土壤吸着試験**

7 土壤吸着試験については、参照した資料には記載がなかった。

8  
9 4. 水中運命試験

10 水中での代謝物は、ESA と OXA が親化合物より高濃度で検出された。（参  
11 照 3）

12 (EPA 21 頁)

13 ~~水中運命試験については、参照した資料には記載がなかった。~~

14  
15 5. 土壤残留試験

16 親化合物は、土壤に処理されると速やかに分解されたが、土壤によっては、  
17 残留する場合があった。推定半減期は、36 日以下であった。（参照 3）

18 (EPA 18 頁)

19 ~~土壤残留試験については、参照した資料には記載がなかった。~~

20  
21 6. 作物残留試験

22 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

23  
24 **7. 一般薬理試験**

25 一般薬理試験については、参照した資料には記載がなかった。

26  
27 **8. 急性毒性試験**

28 **(1) 急性毒性試験**

29 アセトクロール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示  
30 されている。（参照 3）

31 (EPA 30 頁)

32  
33 表 4 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	4,240	4,030
経口	ラット	2,390	1,930
経皮	ウサギ	>2,000	

経皮	ウサギ	3,540~5,000	
吸入	SD ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)	
		>4.46	3.99
吸入	ラット	>3.0	>3.0

## 1 (2) 急性神経毒性試験 [2001年、GLP]

3 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、150、500  
4 及び 1,500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された

5 1,500 mg/kg 体重投与群雌雄において、体重減少、体重増加量減少及び摂  
6 餌量減少が認められた。FOB において、所見が最高用量群の投与日（投与第  
7 1 日）に認められた。即ち、円背位、立毛、口周囲の汚れが、雌雄各 3~10  
8 匹に認められた。程度は雄では軽微、雌では軽微から中等度であった。その  
9 他に、自発運動量減少（雌）、紅涙（雌）、低体温（雌）、努力性呼吸（雄）、  
10 横腹の収縮（雄）及び脊椎上方彎曲（雌）が一匹ずつ認められた。

11 1,500 及び 500 mg/kg 体重投与群雌の投与第 1 日の総自発運動量は、対照  
12 群及び投与前と比べ減少した。1,500 mg/kg 体重投与群の雌では、投与第 8  
13 日後に自発運動量の増加（43.8%）が認められた。

14 脳重量測定、病理組織学的及び神経病理学的検査において、検体投与の影  
15 響は認められなかった。

16 本試験において、1,500 mg/kg 体重投与群雄で体重減少及び体重増加量減  
17 少、摂餌量減少及び FOB での症状発生頻度増加、500 mg/kg 体重投与群雌  
18 において自発運動量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体  
19 重、雌で 150 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3）

20 (EPA 47~48 頁)

## 22 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

23 ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼に対  
24 しては軽微な刺激性が認められた。皮膚に対しては、組織学的変化を伴う重度  
25 の刺激性（1989 年実施試験）または軽度の刺激性（1982 年実施試験）が認め  
26 られた。

27 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された結果、重度の皮膚  
28 感作性が認められた。（参照 3）

29 (EPA 30 頁)

## 31 10. 亜急性毒性試験

### 32 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）① [1980年、GLP]

33 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、800、2,000 及び  
34 6,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1 本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ  
 2 たので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (40 mg/kg 体重/日) であると考えら  
 3 れた。(参照 3)

4 (EPA 32 頁)

5  
 6 **(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② [1986 年、GLP]**

7 SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2,000  
 8 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

9 本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ  
 10 たので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 16.1 mg/kg 体重/日、雌 : 18.7  
 11 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

12 (EPA 32 頁)

13  
 14 **(3) 119 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ① [1980 年、GLP]**

15 ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、25、75  
 16 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 119 日間亜急性毒性試験が実施された。

17 用量設定試験において、嘔吐がみられたので、動物が検体に慣れるように、  
 18 中及び高用量投与群の動物には、以下のように徐々に投与量を上げて投与し  
 19 た。中間用量群 : 第 1 週 ; 25 mg/kg 体重/日、第 2 週 ; 75 mg/kg 体重/日、  
 20 第 3 週以降 ; 75 mg/kg 体重/日投与、高用量群 : 第 1 週 ; 50 mg/kg 体重/日、  
 21 第 2 週 ; 100 mg/kg 体重/日、第 3 週 ; 150 mg/kg 体重/日、第 4 週以降 ; 200  
 22 mg/kg 体重/日投与。

23 各投与群に認められた毒性所見は表 5 に示されている。

24 本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で死亡例、体重増加抑  
 25 制、肝及び腎に病理組織学的所見、雌で体重増加抑制が認められたことから、  
 26 無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

27 (EPA32、59 ~60 頁)

28  
 29 **表 5 119 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5 匹切迫と殺</li> <li>・ 出血性下痢、嘔吐</li> <li>・ 骨髓造血細胞増加(造血亢進?)、 胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6 匹切迫と殺</li> <li>・ 出血性下痢、嘔吐</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 骨髓造血細胞増加(造血亢進?)、 肝細胞萎縮、腎炎症性細胞浸潤、 胸腺萎縮</li> </ul>

75 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1匹死亡（下痢、自発運動低下）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・ALT 増加（75 mg/kg 体重投与群のみ）</li> <li>・肝比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・肝細胞萎縮、腎細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT 増加（75 mg/kg 体重投与群のみ）</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

#### （4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）②[1986年、GLP]

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2.0、10及び60 mg/kg 体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表6に示されている。

血漿、赤血球及び脳 ChE 測定においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群雌雄において、毒性症状、体重増加抑制、軽度貧血（雌）、肝比重量増加等がみとめられたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照3）

（EPA33、60～61頁）

表6 90日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘液性下痢、液状便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘液性下痢、液状便、流涎、嘔吐 排糞時発声</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・軽度貧血（Ht、Hb 及び RBC 減少）</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

14  
15  
16  
17  
18  
19

#### （5）21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）[1989年、GLP]

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）を用いた経皮（原体：0、0.1、1.0、10及び100 mg/kg 体重/日、5日間/週）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

対照群及び全投与群において、投与部位の皮膚に刺激性変化が認められ、

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1 特にた。また、100 mg/kg 体重/日投与群では、上皮（表皮の）過形成を伴っ  
2 ていたが認められた。

3 本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群雌雄で検体投与の影響が認めら  
4 れなかったため、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日  
5 であると考えられた。(参照 3)

6 (EPA 33 頁)

## 8 (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) [1981 年、GLP]

9 NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、400 及び  
10 1,200 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週) 投与による 21 日間亜急性経皮  
11 毒性試験が実施された。

12 1,200 mg/kg 体重/日投与群において、死亡率が増加した (雄 8/10、雌 7/10)。  
13 臨床症状 (流涙、鼻汁、食欲減退、呼吸性鬱血 (チアノーゼ? 専門委員)、  
14 努力性呼吸、運動失調、自発運動低下、硬直、強直性痙攣、四肢緊張低下、  
15 立ち直り反射低下、消瘦、低体温) が投与第 5 日から認められ、検体投与の  
16 影響と考えられた。

17 400 及び 100 ppm 投与群においては、死亡率、血液学及び血液生化学的  
18 検査、臓器重量測定に検体投与の影響は認められなかった。

19 剖検及び病理組織学的検査において、全投与群の動物で投与部皮膚に刺激  
20 性変化 (紅斑及び水腫、落屑) が認められた。

21 本試験において、1,200 mg/kg 体重/日投与群雌雄で死亡例及び毒性症状が  
22 認められたため、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 400 mg/kg 体重/日  
23 であると考えられた。(参照 3)

24 (EPA33、59 頁)

## 26 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### 27 (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ① [1981 年、GLP]

28 イヌ (犬種、匹数、雌雄不明) を用いたカプセル経口 (原体: 0、4、12  
29 及び 40 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

30 本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雄で、体重増加抑制、肝重量  
31 増加、精巣重量減少及び精巣萎縮、雌で体重増加抑制、肝及び副腎重量増加  
32 が認められたため、無毒性量は 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照  
33 3)

34 (EPA 35 頁)

### 36 (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② [1988 年、GLP]

37 ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2、10  
38 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1 各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。  
 2 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で流涎増加、精巢、肝  
 3 及び腎に病理組織学的所見、雌で流涎増加が認められたので、無毒性量は雌  
 4 雄ともで 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)  
 5 (EPA35、57~58 頁)  
 6  
 7

表 7 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流涎</li> <li>・ 神経症状 (頭部反転動作/點頭運動、運動失調、円背位、異常歩行、震戦)</li> <li>・ 2 匹切迫と殺</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 飲水量増加</li> <li>・ ALT、GGT、OCT、T.Chol、TG、尿素及び Cre 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 尿量増加、尿比重減少</li> <li>・ 精巢絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>・ 腎皮質線維化及び瘢痕、集合管過形成、ボーマン囊拡張、皮質萎縮、移行上皮細胞過形成、皮質尿細管リポフスチン沈着</li> <li>・ 脳顆粒層細胞変性、プルキンエ細胞消失、顆粒細胞軸索の脱髓及び変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流涎</li> <li>・ 神経症状 (頭部反転動作/點頭運動、運動失調、円背位、異常歩行、震戦)</li> <li>・ 4 匹切迫と殺</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 飲水量増加</li> <li>・ ALT、TG、尿素及び Cre 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 血漿中 AChE 及び BChE 増加 (24~33%<u>専門委員</u>)</li> <li>・ 尿比重減少</li> <li>・ 脳比重量増加</li> <li>・ 副腎絶対重量増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 腎皮質線維化及び瘢痕、集合管過形成、ボーマン囊拡張、皮質萎縮、移行上皮細胞過形成、皮質尿細管リポフスチン沈着</li> <li>・ 腎乳頭壊死及び限局性壊死</li> <li>・ 脳顆粒層細胞変性、プルキンエ細胞消失、顆粒細胞軸索の脱髓及び変性</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流涎</li> <li>・ 間質性腎炎、腎慢性血管炎</li> <li>・ 精巢精細管変性、精巢上体内精子減少</li> <li>・ 肝 (細胞内) グリコーゲン減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流涎</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

8

1 (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ① [1988 年、GLP]

2 SD ラット (一群雌雄各 60 または 70 匹、うち 18 及び 175 ppm 投与群は  
3 一群雌雄各 10 匹、0 及び 1,750 ppm 投与群は一群雌雄各 20 匹を投与 12 カ  
4 月後に中間と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、18、175 及び 1,750 ppm) 投与  
5 による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

6 各投与群に認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 8、甲状腺濾胞細胞  
7 腺腫/癌及び鼻腔嗅上皮腺腫/癌の発生頻度は表 9 に示されている。

8 腫瘍性病変において、1,750 ppm 投与群雌雄で甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌、  
9 鼻腔嗅上皮細胞腺腫及び癌が増加し、検体投与の影響と考えられた。甲状腺  
10 腫瘍の発生増加は、肝臓の UDPGT 活性が増し、甲状腺ホルモンのクリアラ  
11 ンスが増加することにより二次的に生じた、甲状腺・上皮小体下垂体ホルモ  
12 ンの恒常性のアンバランスの結果であると考えられた。

13 本試験において、1,750 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、GGT 及び T.Chol  
14 増加、鼻腔、腎、網膜で病理組織学的所見が認められたので、無毒性量は雌  
15 雄とも 175 ppm (雄 : 6.37 mg/kg 体重/日、雌 : 8.53 mg/kg 体重/日) である  
16 と考えられた。(参照 3)

17 (EPA36、64~66 頁)

18 表 8 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・ 眼球硝子体内または水晶体後部被膜白斑</li> <li>・ GGT 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 鼻腔上皮細胞過形成</li> <li>・ 腎盂上皮細胞過形成</li> <li>・ 網膜外顆粒層変性</li> <li>・ 腓脂肪浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・ 眼過反射 (眼反射亢進)</li> <li>・ GGT 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 鼻腔上皮細胞過形成</li> <li>・ 腎盂上皮細胞過形成</li> <li>・ 網膜外顆粒層変性</li> <li>・ 腓脂肪浸潤</li> <li>・ 脳絶対及び比重量減少</li> </ul>
175 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし

20 表 9 甲状腺濾胞細胞腺腫/癌及び鼻腔嗅上皮腺腫/癌の発生頻度 (%)

性別	雄				雌			
	0	18	175	1,750	0	18	175	1,750
甲状腺 : 濾胞細胞腺腫	4	2	4	10 *	1	2	5	10 *
濾胞細胞癌	2	6	0	6	0	0	0	2 *
濾胞細胞腺腫及び癌	6	8	4	16	1	1	5	11↑*
鼻腔 : 嗅上皮腺腫	0	0	0	50↑*	0	0	0	57↑*

嗅上皮癌	0	0	0	3	0	0	0	2
------	---	---	---	---	---	---	---	---

\*) 傾向検定で有意。↑) 対比較検定で有意：p<0.01。

#### (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)② [1986年、GLP]

SDラット(一群雌雄各70匹、うち各群雌雄10匹を投与12カ月後に中間と殺)を用いた混餌(原体:0、40、200及び1,000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表10、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌及び鼻腔嗅上皮腺腫の発生頻度は表11に示されている。

腫瘍性病変において、1,000 ppm投与群雌で甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌が、雌雄で鼻腔嗅上皮乳頭状腺腫が増加した。甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌の増加は、肝のUDPGT活性の増加により、下垂体・甲状腺ホルモンの恒常性が乱れによるものと考えられた。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び血液生化学的検査所見、雄でさらに肝及び鼻腔の病理組織学的所見等が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm(10 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照3)

(EPA36、66~67頁)

表10 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・GGT増加、T.Chol増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺C細胞過形成</li> <li>・鼻腔乳頭状過形成、鼻粘膜炎症</li> <li>・肝細胞変異巣、肝細胞壊死</li> <li>・リンパ節形質細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Bil増加</li> </ul>
200 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表11 甲状腺濾胞細胞腺腫/癌及び鼻腔嗅上皮腺腫の発生頻度(%)

性別	雄				雌			
	0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
甲状腺：濾胞細胞腺腫					2.6	4.5	5.6	8.7
濾胞細胞癌	(増加は認められなかった)				0	0	0	2.8
濾胞細胞腺腫及び癌					2.6	4.5	5.6	10.9*
鼻腔：嗅上皮乳頭状腺腫	1.7	0	0	20.3↑*	0	0	0	28↑*

\*) 傾向検定で有意。↑) 対比較検定で有意：p<0.01。

1  
2 **(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③ [1983年、GLP]**

3 SDラット(一群雌雄各70匹、うち一群雌雄各10匹を投与12カ月後に中  
4 間と殺)を用いた混餌(原体:0、500、1,500及び5,000 ppm)投与による  
5 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

6 各投与群に認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表12、肝細、甲状腺、  
7 鼻腔の腺腫/癌の発生頻度は表13に示されている。

8 腫瘍性病変においては、5,000 ppm投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄  
9 で甲状腺濾胞細胞腺腫が増加し、1,500及び5,000 ppm投与群雄では鼻腔嗅  
10 上皮乳頭状腺腫が増加した。

11 本試験において、500 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で甲状腺  
12 絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm (22  
13 mg/kg体重/日、雌:30 mg/kg体重/日)未満であると考えられた。(参照3)  
14 (EPA35、67~69頁)

15  
16 表12 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・鼻腔粘膜炎症、鼻腔炎症性粘膜上皮過形成、</li> <li>・精巣多発性動脈炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Ht及びHb減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・胃線維化</li> <li>・鼻腔粘膜炎症</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺比重量増加、脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(500 ppm投与群のみ)</li> <li>・脳比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>

17  
18 表13 肝細胞腺腫/癌、甲状腺濾胞細胞腺腫及び鼻腔嗅上皮乳頭状腺腫/癌の発生頻度(%)

性別	雄				雌			
	0	500	1,500	5,000	0	500	1,500	5,000
肝臓：肝細胞腺腫	3	2	2	11*	0	0	2	7
肝細胞癌	2	5	5	11*	0	0	0	13*
肝細胞腺腫及び癌	5	7	7	20↑*	0	0	2	12↑*
甲状腺：濾胞細胞腺腫	0	0	4.3	7.1↑	2.9	0	0	4.3
鼻腔：嗅上皮乳頭状腺腫	0	1.4	8.7↑	26.1↑	0	0	2.9	1.4
嗅上皮乳頭状腺癌	0	0	0	2.9	0	0	0	0

\*) 傾向検定で有意。↑, ↑) 対比較検定で有意：p<0.05 及び 0.01。

### (6) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ① [1989 年、GLP]

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、うち一群雌雄各 10 匹を投与 12 カ月後に中間と殺) を用いた混餌 (原体：0、10、100 及び 1,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14、肺腺腫/腺癌及び子宮組織球肉腫の発生頻度は表 15 に示されている。

1,000 ppm 投与群雌においては、眼球の水晶体前極空胞の発生頻度が有意に増加したが、白内障の発生頻度増加に関連するものではなかった。

腫瘍性病変においては、1,000 ppm 投与群雌雄で肺腺腫または腺癌及び腺癌を合わせた発生頻度が、雌で子宮組織球肉腫の発生頻度が増加した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で気管支上皮過形成が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったため、一般毒性に対する無毒性量は雄で 10 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (135 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(EPA36、69~70 頁)

表 14 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ① で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎絶対重量増加</li> <li>腎症 (皮質石灰沈着、硝子円柱、間質線維化、尿細管上皮過形成)</li> </ul>	1,000 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>細気管支上皮過形成</li> </ul>	
10 ppm 以下	毒性所見なし	

表 15 肺腺腫/腺癌及び子宮組織球肉腫の発生頻度 (%)

性	雄				雌			
	0	10	100	1,000	0	10	100	1,000
肺：腺腫	15	8	19	30↑*	7	8	10	15
腺癌	5	5	5	7	2	0	3	3
腺腫及び腺癌	18	13	22	33↑*	9	8	14	18 *
子宮：組織球肉腫					3	2	0	8 *

\*) 傾向検定で有意。↑) 対比較検定で有意：p<0.05。

### (7) 23 カ月間発がん性試験 (マウス) ② [1983 年、GLP]

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、うち一群雌雄各 10 匹を投与 12 カ月後に中間と殺) を用いた混餌 (原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm) 投与によ

1 る 23 カ月間発がん性試験が実施された。

2 各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 16、肝細胞腫瘍の発  
3 生頻度は表 17 に示されている。

4 500 ppm 以上投与群の雄で、腎絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増  
5 加が認められたが、500 及び 1,500 ppm 投与群においては、関連する血液生  
6 化学的検査及び病理組織学的所見が認められないため、最小中毒量の設定根  
7 拠には用いなかった。5,000 ppm 投与群における肝重量の増加は、腫瘍の発  
8 生を反映していると考えられた。

9 5,000 ppm 投与群雄において腎腺腫の発生頻度（対照群：0%、5,000 ppm  
10 投与群：14%）が増加し、傾向検定で陽性となったが、発生頻度は低く、検  
11 体投与の影響とは考えられなかった。

12  
13 本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び間質性腎  
14 炎の増加、雌では甲状腺絶対及び比重量の増加が認められたので、一般毒性  
15 に対する無毒性量は雌雄とも 500 ppm（75 mg/kg 体重/日）であると考えら  
16 れた。（参照 3）

17 (EPA36、71~72 頁)

18  
19 表 16 23 カ月間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・間質性腎炎</li> <li>・網膜変性</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・間質性腎炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・甲状腺（上皮小体を含む：必要？ 専門委員）絶対及び比重量増加</li> </ul>
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

20  
21 表 17 肺腺腫/腺癌及び子宮組織球肉腫の発生頻度 (%)

性	雄				雌			
	0	500	1,500	5,000	0	500	1,500	5,000
投与群 (ppm)								
肝：肝細胞腺腫	16	18	22	48↑*	5	0	3	21↑*
肝細胞癌	9	11	9	23↑*	0	0	0	9 *
	24	26	31	65↑*	5	0	3	29↑*

肺：腺腫	(増加は認められなかった)	2	17↑	22↑	23↑*
腺癌		0	9↑	2	18↑*
腺腫及び腺癌		2	23↑	25↑	33↑*
子宮：組織球肉腫		0	7↑	15↑	15↑

\*)傾向検定で有意。↑, ↑) 対比較検定で有意：p<0.05 及び 0.01。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験(ラット)① [1982年、GLP]

アルビノラット(系統不明)(一群雄12匹、雌24匹)を用いた混餌(原体：0、500、1,500及び5,000 ppm)投与による2世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表18に示されている。

本試験において、1,500 ppm以上投与群でP及びF<sub>1</sub>親動物の雌雄に体重増加抑制が、F<sub>2</sub>児動物に低体重が認められたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも500 ppm(雄：30.8 mg/kg 体重/日、雌：46.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照3)

(EPA 34、51~52頁)

表18 2世代繁殖試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm		・甲状腺、肝及び腎絶対・比重量増加	・摂餌量減少 ・甲状腺、肝及び腎絶対・比重量増加 ・慢性腎症増加
	1,500 ppm以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・低体重(哺育21) ・同腹児数減少傾向		・同腹児数減少傾向
	1,500 ppm以上	1,500 ppm以下 毒性所見なし		・低体重(哺育21)
	500 ppm			毒性所見なし

### (2) 2世代繁殖試験(ラット)② [1989年、GLP]

SDラット(一群雌雄各25匹)を用いた混餌(原体：0、18、175及び1,750 ppm)投与による2世代繁殖試験が実施された。

本試験において、1,750 ppm投与群の親動物(P及びF<sub>1</sub>雌雄)に体重増加抑制、摂餌量減少が、児動物(F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>)に低体重(哺育21日)が認められたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも175 ppm(雄：12.6 mg/kg 体重/日、雌：15.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影

響は認められなかった。(参照 3)

(EPA 34、52~53 頁)

**(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ③ [2001 年、GLP]**

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、600 及び 1,750 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1,750 ppm 投与群で着床数減少が認められ、黄体数の計測データが欠落しているため、その原因は不明であるものの、繁殖能に対する影響が示唆された。

本試験において、600 ppm 以上投与群で、親動物に鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫等が、児動物に低体重等が認められたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも 200 ppm (雄: 21.2 mg/kg 体重/日、雌: 22.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,750 ppm 投与群では着床数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 600 ppm (雄: 65.6 mg/kg 体重/日、雌: 70.9 mg/kg/日) であると考えられた。(参照 3)

(EPA 34、53~54 頁)

表 19 2 世代繁殖試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・卵巣比重量減少</li> <li>・鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・卵巣比重量減少</li> </ul>
	600 ppm 以上	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし	・鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫	・鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫
	200 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・着床数減少</li> <li>・生産児数減少</li> <li>・産児数 (死産児を含む) 減少</li> <li>・膣開口遅延 (雌)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・着床数減少</li> <li>・生産児数減少</li> <li>・肛門生殖突起間距離短縮 (雄)</li> </ul>	
	600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少 (雄)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・産児数 (死産児を含む) 減少</li> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少 (600 ppm 投与群の雌では比重量も減少)</li> </ul>	
	200 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

**(4) 発生毒性試験(ラット)① [1980年、GLP]**

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6~19日に強制経口(原体:0、50、200及び400 mg/kg体重/日、溶媒:コーン油)投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、400 mg/kg体重/日投与群の母動物に流涎、泌尿生殖器周辺部汚染、体重増加量減少が、胎児に統計学的に有意ではないが、軽度の低体重が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも200 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照3)

(EPA 33、48~49頁)

**(5) 発生毒性試験(ラット)② [1989年、GLP]**

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、40、150及び600 mg/kg体重/日、溶媒:コーン油)投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg体重/日投与群の母動物に死亡(2例)、流涎、泌尿生殖器周辺部汚染、体重増加量減少、摂餌量減少が、胎児に早期胚吸収率増加、着床後胚・胎児死亡率増加、低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも150 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照3)

(EPA 33、49頁)

23

24

### 1 (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ① [1986 年、GLP]

2 NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、15、  
3 50 及び 190 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実  
4 施された。

5 本試験において、190 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制が認め  
6 られ、胎児にはいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、  
7 無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 190 mg/kg 体重/日である  
8 と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

9 (EPA 33、49~50 頁)

### 11 (7) 発生毒性試験 (ウサギ) ② [1989 年、GLP]

12 NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、30、  
13 100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が  
14 実施された。

15 本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与の影響は  
16 認められなかったので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 300 mg/kg 体重/  
17 日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

18 (EPA 33、50 頁)

## 19 13. 遺伝毒性試験

21 アセトクロール (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ  
22 ハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) 及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺  
23 伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体  
24 交換 (SCE) 試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合  
25 成 (UDS) 試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成(UDS)試  
26 験、ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラ  
27 ットを用いた優性~~性~~勢致死試験及びコメットアッセイが実施された。

28 結果は表 20 に示されている。細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳動  
29 物の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異  
30 常試験で、陰性と陽性の結果が得られたが、細胞毒性のみられる用量におい  
31 て~~のみ~~陽性反応が認められる傾向があった。SCE 試験で弱陽性の結果が得ら  
32 れたが、発がんリスクとの関連性は考えられなかった。*in vitro* 試験では染  
33 色体異常誘発性が認められたが、ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体  
34 異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた優~~性~~勢致死試験で  
35 は陰性であった。ラット肝細胞を用いた UDS 試験では弱陽性の結果が得ら  
36 れたが、これは肝細胞毒性 (グルタチオンの枯渇) に関連したものと考えら  
37 れた。ラットの嗅上皮及び呼吸上皮細胞に、鼻腔腫瘍を誘発する用量を暴露  
38 したコメットアッセイの結果は陰性であった。以上の結果から、生体におい  
39 て問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3) 【専門委員より修

## 【文案】

(EPA 31~32、37~39 頁)

表 20 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> 0.001~1 <del>μg/plate</del> (+/-S9) (EPA の間違い <u>専門委員</u> )	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> 1.6~5,000 μg/plate <del>μg/plate</del> (+/-S9)	TA1538 +S9 で 擬陽性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA1538 のみ) 100~5,000 μg/plate <del>μg/plate</del> (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO) 25~150 μg/mL (-S9) 25~125 μg/mL (+S9)	陽性	
		チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO) 50~200 μg/mL (-S9) 50~300 μg/mL (+S9)	陰性	
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y 20~400 μg/mL (-S9) 5~250 μg/mL (+S9) (EPA ではμL となっています がμg だと思います。 <u>専門委員</u> )	+S9 で陽 性	
	染色体異常試験	ヒトリンパ球 ①10~150 μg/mL (+/-S9) (全血) ②100 μg/mL (-S9) (全血) ③75 μg/mL (-S9) (分離血液)	陽性	
		ヒトリンパ球 10~100 μg/mL (+/-S9)	+S9 で陽 性陰性	
	SCE 試験	ヒトリンパ球	2.7 μg/mL	弱陽性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.032~320 μg/well	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 (EPA の記載が間違いだ と思います。 Oral gavage で初代培養細胞はないと 思います。 <u>専門委員</u> )	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	弱陽性
	染色体異常試験	ラット (骨髓細胞)	40、150、500 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (赤血球)	200、660、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
		ICR マウス (赤血球)	898、1,440 mg/kg 体重 (雄) 1,080、1,720 mg/kg 体重 (雌)	陰性
	優勢優性致死試験	ラット	200、1,000、1,500 ppm (10 週間混餌投与)	陰性*
		ラット	200、1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
マウス		200、1,000、3,500 ppm (8 週間混餌投与)	陰性	

	コメット アッセイ	ラット (嗅上皮細胞及び呼吸上 皮細胞)	175 mg/kg 体重/日 (7日間)	陰性
--	--------------	----------------------------	----------------------	----

1 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2 \* unacceptable (EPA)

3

4

5 アセトクロールの代謝分解物 ESA、OXA、57 及び PJ(代謝物 55 及び 57 の

6 混合物)の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝

7 子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in*

8 *vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS)試験、マウスを用いた小核試験が実施さ

9 れた。

10 結果は表 21 に示されている。試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はない

11 ものと考えられた。(参照 3) (EPA 24~25)

12

13

表 21 遺伝毒性試験概要(代謝分解物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
ESA	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>Escherichia coli</i>	100~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	250~3,010 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	250~3,010 µg/mL (+/-S9)	陰性
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス(赤血球)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重(経口投与)	陰性
OXA	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	100~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	250~2,650 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	250~2,650 µg/mL (+/-S9)	陰性
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス(赤血球)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重(経口投与)	陰性

57	染色体異常試験	ヒトリンパ球	500~2,500 µg/mL (+/-S9) 200~2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験 ( <i>in vivo/in vitro</i> )	Alpk:ApfSD ラット	1,250、2,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
PJ2	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	100~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

1

2

3

4

#### 14. その他の試験

5

##### (1) 鼻腔における発がん性に関する検討試験

6

鼻腔における発がん性に関する検討試験が実施された。試験の概要及び結果は表 22 に示されている。

8

9

表 22 鼻腔における発がん性に関する検討試験の概要及び結果

試験	動物種	投与量・投与方法 または対象	結果
代謝比較 試験 (1998年、 非 GLP)	ラット 及び マウス	(1)200 mg/kg 体重 1 回強制投与または (2)1,750 ppm 6 カ月間混餌投与後 200 mg/kg 体重 1 回投与、または (3)0、10、200、 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 1 回投 与 ( <sup>14</sup> C-アセトク ロール)	ラットとマウスで代謝に違いが認められた。 最初の反応はラット、マウスとも <i>N</i> -エトキシメ チル側鎖の <i>O</i> -脱メチル化及びメチロール基の グルクロン酸抱合であった。ラットでは、グル クロン酸抱合化合物は胆汁に排泄され、肝臓でメ チロール基が切断されグルタチオン抱合され、 グルタチオン抱合体のメルカプツール酸（ラッ トの尿中の主要代謝物）が生成された。 マウスでは、尿中主要代謝物としてクロロアミ ドの腸肝循環は認められず、グルタチオン抱合 は主要代謝経路ではなかった。
鼻腔上皮 細胞増殖 性 (1996年、 非 GLP)	ラット	0、200、1,750 及 び 5,000 ppm: 160 日間混餌投与	1,750 及び 5,000 ppm 投与群で鼻甲介嗅上皮細胞(呼吸 上皮細胞ではなく)が投与 60、90 及び 160 日後に有意 な細胞増殖を示した(トリチウムチミジンの DNA への 取り込みで評価) BrdU の取り込みも投与 160 日後に 1,750 以上投与群で

			有意に増加した。呼吸上皮細胞では取り込みの増加は認められなかった。 BrdU 取り込みによる (?) <span style="border: 1px solid black;">専門委員</span> 細胞増殖は 5,000 ppm 投与群では 1.5~2.0 倍、1,750 ppm 投与群では 1.3~1.5 倍であった。
鼻腔上皮細胞増殖性 (1996年、非GLP)	マウス	0、1,000 及び 5,000 ppm : 60 及び 90 日間混餌投与	鼻腔呼吸上皮細胞及び呼吸上皮細胞とも細胞増殖を示さなかった。(BrdU の取り込みで評価)
キノニンイミン-蛋白結合性、オートラジオグラフィ (1998年非GLP)	ラット	1,710 及び 5,170 ppm : 14 日間混餌投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロールを含む)	ラットの鼻甲介において、用量依存性に 3-ethyl,5-methyl-benzoquinoneimine-cysteine(EMIQ-cystein)付加物の形成が認められた。 全身のオートラジオグラフィで腸管、胃内容物、膀胱、よく灌流された臓器、鼻甲介、副腎及び包皮腺に放射活性の局在が認められた。脱灰した鼻甲介の切片で、1,710 及び 5,170 ppm 投与群でボウマン腺、5,710 ppm 投与群では赤血球、また嗅上皮表面のニューロン層に広く分布していた。
キノニンイミン-蛋白結合性、オートラジオグラフィ (1998年非GLP)	マウス	1,800 及び 4,750 ppm : 14 日間混餌投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロールを含む)	EMIQ-cystein 付加物の形成は認められなかった。
キノニンイミン-蛋白結合性、オートラジオグラフィ (1998年非GLP)	ラット	7 mg/kg 体重/日 <sup>14</sup> C-アセトクロールを 5 日連続投与または単回投与後、最終投与 1 日後または 5 日後に剖検	EMIQ-cystein 付加物は鼻甲介に認められた。オートラジオグラフィで放射活性物資の鼻甲介の局在と、脱灰した組織オートラジオグラフィでボウマン腺への結合が認められた。
キノニンイミン-蛋白結合性、オートラジオグラフィ	リスザル	126 mg/kg : <sup>14</sup> C-アセトクロール 14 日間投与	EMIQ-cystein 付加物の形成は認められなかった。

(1998 年 非 GLP)			
鼻腔腫瘍 発生部位 検索 (1977 年 非 GLP)	ラット	アセトクロール (1,750 ppm) 及び ブタクロール (3,000 ppm) の慢 性毒性/発がん性 併合試験、及びア ラクロール (126 mg/kg 体重) の胃 における 1 年間イ ニシエーション・ プロモーション試 験における鼻道の 検索	全ての投与物質の過形成性及び前腫瘍/腫瘍性 病変は篩骨甲介に位置し、通常嗅粘膜に沿って 存在した。多くは、嗅-呼吸上皮境界部にも認 められた。嗅上皮の呼吸上皮化生は腫瘍発生の 重要な特徴であった。アセトクロールを投与さ れた雌は背部及び中部気道内のボウマン腺下部 に沿った基底細胞過形成も認められた。
<i>in vitro</i> 代 謝試験 (1998 年、 非 GLP)	ラット、 マウス、 ヒト標 本	<sup>14</sup> C-アセトクロ ールサルフォキシド (0.025 mM、15.5 kBq) を、ラット肝、 鼻腔嗅上皮、鼻腔 呼吸上皮のミクロ ソーム、マウス鼻 腔嗅上皮及び肝ミ クロゾーム、ヒト 鼻腔上皮 (嗅及び 呼吸上皮混合) と インキュベート。	アセトクロールスルホキシドは、ラット及びマ ウスの嗅上皮細胞のミクロソーム分画で速やか に水酸化された。主な代謝物は(1)アセトクロ ールスルホキシドの側鎖の酸化物、(2)アセトクロ ールスルホキシドのパラ位の水酸化物であった。ア セトクロールスルホキシドの水酸化はヒト鼻腔 組織では認められなかった。
<i>in vitro</i> 代 謝試験 (1998 及び 2003 年、 非 GLP)	ラット、 マウス、 リスザ ル	<sup>14</sup> C-アセトクロ ール(30 mM、0.05 mBq) : ラット及びマウス の肝細胞、鼻腔嗅 上皮及び呼吸上皮 細胞及びサルスの鼻 腔嗅及び呼吸上皮 細胞	アセトクロールから pOH-EMA (キノニンイミン の前駆体) への代謝の段階を調べた。 マウスとラットの組織ではアセトクロール -GSH の率が、マウスよりラットの嗅上皮組織 のほうがわずかに高かった。EMA への 2 次的 サルフィド水酸化はラットに比べマウスの嗅及 び呼吸上皮で有意に低かった。EMA の p-水酸 化はラットとマウスの鼻腔組織で同等だった が、ラット肝ではマウス肝より低かった。アセ トクロールの pOH-EMA への全体の変換はラッ トよりマウスのほうが低く、よって反応性中間 物質の形成の可能性も低かった。サル鼻腔組織

			での全ての反応の率はラットの鼻腔または肝組織よりもずっと低く、反応性中間物質の形成の可能性が低いことが示された。
蛋白付加物形成試験 (2001年、非 GLP)	ラット	鼻腔及び肝組織の細胞分画への <i>in vivo</i> での蛋白結合 (10 mg/kg 体重 $^{14}\text{C}$ -アセトクロールサルフィキシド)、及び <i>In vitro</i> での蛋白結合 (0.4 mM $^{14}\text{C}$ -アセトクロールサルフィキシド)	(1)加水分解産物の放射活性は、呼吸上皮より嗅上皮粘膜で有意に高かった。 (2)嗅上皮細胞のマイクロゾーム分画とインキュベート後、カルボニル及びフェニルラベルしたアセトクロールスルホキシドのスルホキシド部分は結合した放射物内によく保持されていた。 (3)ラットの鼻腔組織オートラジオグラフィで、投与 18 及び 24 時間後に嗅上皮粘膜のボウマン腺上に高いレベルの放射活性が認められた。呼吸上皮には認められなかった。結合部位は、鼻道の代謝酵素を有する細胞の位置と一致していた。
<i>In vitro</i> 代謝試験 (2000年、2003年、非 GLP)	ラット、マウス、リスザル、ヒト		アセトクロールスルフィドの p-OH-アセトクロールへの加水分解の率は、ラットとマウスの鼻腔嗅上皮で最も活性が高く、サル及びヒトの組織では活性は認められなかった。酵素特定試験から、CYP2A ファミリーと同様のチトクロームであり、それ自体はクマリン加水分解酵素ではなかった。

1  
2 以上より、ラットにおける鼻腔腫瘍の形成は、細胞毒性を有するベンゾキノ  
3 ノンイミン代謝物が結合することによる二次的反応であり遺伝毒性による  
4 ものではないことが示された。循環してきたアセトクロールの代謝物が、鼻  
5 腔嗅上皮細胞の酵素にその場で代謝されることにより形成された。ベンゾキ  
6 ノンイミン代謝物は、細胞蛋白と結合する反応性の高い化合物で、酸化スト  
7 レス及び細胞死を起こし、鼻腔嗅上皮細胞内にリポフスチン色素の沈着を伴  
8 なうことがある。嗅上皮細胞への細胞毒性の結果、未分化な呼吸上皮化生に  
9 よる細胞の入れ替え置換を招き、この細胞増殖刺激が腫瘍形成に繋がったと  
10 考えられた。ラットにおける鼻腔腫瘍のメカニズム試験で、反応物質（ベン  
11 ズキノンイミン）は、マウス、サル及びヒトよりラットの鼻腔組織で形成さ  
12 れる率が高いことが示された。ラットは鼻腔腫瘍の形成に感受性が非常に高  
13 いと考えられたが、ヒトの肝臓では EMA 型代謝物が生成され、他の臓器に  
14 分配されるという可能性が明らかなので、アセトクロールがヒトの鼻腔腫瘍  
15 を発生させる可能性は排除された。除外できる。（参照 3）

16 (EPA 28、40~44 頁)

17

## （２）甲状腺における発がん性に関する検討試験

甲状腺における発がん性に関する検討試験が実施された。試験の概要及び結果は表 23 に示されている。

表 23 甲状腺における発がん性に関する検討試験の概要及び結果

試験	動物種	投与量・投与方法	結果
甲状腺毒性 と、時間経過 による肝臓へ の影響との関 係 (1996年、 非 GLP)	ラット	0、1,750 及び 5,000 ppm : 14、28 及び 56 日間投与、または、0、200、1,750 及び 5,000 ppm : 160 日間混餌投与	1,750 及び 5,000 ppm 投与群で、影響が認められた。肝の UDPGT 活性(14 日後まで)、TSH (5,000 ppm 投与群 14 日後まで、1,750 ppm 投与群 56 日後まで)、T4 (14 日後のみ) の増加及び T3 の減少 (14 日後のみ) が認められた。肝及び甲状腺重量が増加した。(14~90 日後、肝はさらに 160 日後)

アセトクロールは、肝臓の UDPGT 活性を増加させることにより、甲状腺一下垂体恒常性を阻害すること、即ち、甲状腺ホルモンのクリアランス増加と、その代償として下垂体からの TSH 分泌を増加させることが示された。従って、甲状腺腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものではないことが示された。(参照 3)

(EPA 28、44 頁)

## （３）急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験

急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験が実施された。試験の概要及び結果は表 24 に示されている。

表 24 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験の概要及び結果

試験	動物種	投与量・投与方法	結果
急性肝毒性 (1993年、 非 GLP)	ラット	(1)2,000 mg/kg 体重 (溶媒 : コーン油) 強制経口 (2)0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (溶媒 : コーン油) 強制経口	500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞中グルタチオンが用量依存性に減少し、軽度から重度の壊死、及び 2,000 mg/kg 体重投与群では軽微な UDS の増加が認められた。血清 AST 及び ALT が 2,000 mg/kg 体重投与群で増加した。 従って、UDS は過剰な肝細胞毒性及び肝細胞グルタチオンの減少という条件

			の下で認められた。
急性肝毒性 (1994年、 非 GLP)	ラット	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重(溶媒:コーン油) 強制経口	500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞中グルタチオンの用量依存性の減少が認められ、ピークは投与 6~12 時間後であった(3~12 時間に対照群の 17~63% であった)。
肝細胞増殖性 (1999年、 非 GLP)	マウス (雄のみ)	0、1,000 及び 5,000 ppm : 90 日間混餌投与	投与群の動物の BrdU の取り込みは、対照群の動物の 2 倍であった(0 ppm 投与群:0.15、1,000 ppm 投与群:0.35、5,000 ppm 投与群:0.38)

1  
2 以上より、アセトクロールは高用量で肝臓に急性毒性を引き起こした。肝  
3 毒性は、肝細胞のグルタチオンの枯渇と関連しており、その投与量において  
4 は UDS のわずかな増加が認められた。試験結果から、UDS は直接的な遺伝  
5 毒性によるものではなく、グルタチオンの枯渇の二次的影響によるものであ  
6 ると考えられた。肝細胞増殖をマウスで検討した試験において、BrdU の取  
7 り込みが増加したことから、肝細胞腫瘍の発生に非遺伝毒性の細胞増殖メカ  
8 ニズムが関与していることが示された。肝細胞腫瘍の有意な増加は、マウス  
9 及びラットの両方で、過剰な毒性用量でのみ認められた。(参照 3)

(EPA 28~29、44 頁)

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

### 1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「アセトクロール」の食品健康影響評価を  
3 実施した。

4 ラットに投与されたアセトクロールの吸収、排泄は速やかであり、投与後  
5 5日で92~95%TARが排泄され、 $T_{1/2}$ は20~30時間であった。主要排泄経路は  
6 尿中であり、投与後24時間で約60%TARが尿中に排泄された。高用量投与群  
7 の雄で胆汁排泄を介した糞中排泄が認められた。投与放射能は、主として赤血  
8 球及び心臓、脾臓、腎臓、肺、肝臓に分布したが、赤血球を除き組織中に高濃  
9 度の放射能の残留は認められなかった。主要代謝経路は、*N*-脱エチル化されたア  
10 セトクロールのグルタチオン抱合化、メルカプツール酸抱合化またはグルクロ  
11 ン酸抱合化と考えられた。

12 トウモロコシを用いた植物体内運命試験において、残留放射能濃度は可食部  
13 である穀粒では、0.2 mg/kg、穀粒及び穂軸では0.06~0.08 mg/kgと低かった。  
14 親化合物は、穀粒からも茎葉からも検出されなかった。代謝物として、EMA  
15 及びHMEA型代謝物が検出された。

16 各種毒性試験結果から、アセトクロール投与による影響は主に肝臓、腎臓、  
17 中枢神経系、鼻腔及び甲状腺に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及  
18 び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

19 発がん性試験において、ラットでは肝、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝、肺  
20 及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験  
21 の結果から、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評  
22 価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

23 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアセトクロール、EMA  
24 及びHEMA型代謝物と設定した。

25 各試験の無毒性量等は表26に示されている。

26 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用い  
27 た慢性毒性試験②の2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安  
28 全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。  
29

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性性試験②
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

30  
31 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確  
32 認することとする。

1

2

1

表26 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、800、2,000、6,000	雄：40 雌：40	雄：40 雌：40
		0、40、100、300	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、20、200、2,000 ppm	雄：16.1 雌：18.7	雄：16.1 雌：18.7
		雄：0、1.6、16.1、161 雌：0、1.9、18.7、192	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、18、175、1,750 ppm	雄：6.37 雌：8.53	雄：6.37 雌：8.53
		雄：0、0.67、6.37、 66.9 雌：0、0.88、8.53、 92.1	雌雄：体重増加抑制、GGT 及びT.Chol増加、鼻腔、 腎、網膜で病理組織学的 所見	雌雄：体重増加抑制、 GGT及びT.Chol増加、 鼻腔、腎、網膜で病理組 織学的所見
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、40、200、1,000 ppm	雄：10 雌：10	雄：10 雌：10
		0、2、10、50	雄：体重増加抑制及び血 液生化学的所見、肝及 び鼻腔の病理組織学的 所見等。 雌：体重増加抑制及び血 液生化学的所見	雄：体重増加抑制及び血 液生化学的所見、肝及 び鼻腔の病理組織学的 所見等。 雌：体重増加抑制及び血 液生化学的所見
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ③	0、500、1,500、5,000 ppm	雄：22 雌：30	雄：22 雌：30
		雄：0、22、69、250 雌：0、30、93、343	雄：体重増加抑制等 雌：甲状腺絶対及び比重 量増加	雄：体重増加抑制等 雌：甲状腺絶対及び比重 量増加
	2世代 繁殖試験 ①	0、500、1,500、5,000 ppm	親動物、児動物 雄：30.8 雌：46.2	親動物、児動物 雄：30.8 雌：46.2
		P雄：0、30.8、60.4、 316 P雌：0、46.2、130、 442 F <sub>1</sub> 雄：0、29.9、87.8、 333 F <sub>1</sub> 雌：0、43.6、130、 441	親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響 は認められない)
2世代 繁殖試験 ③	0、18、175、1,750 ppm	親動物、児動物 雄：12.6 雌：15.5	親動物、児動物 雄：12.6 雌：15.5	
	P雄：0、1.27、12.6、 124 P雌：0、1.63、15.5、 157 F <sub>1</sub> 雄：0、1.53、15.2、 152 F <sub>1</sub> 雌：0、1.83、18.3、	親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響 は認められない)	

		192		
	2世代繁殖試験②	0、200、600、1,750 ppm	親動物、児動物 雄：21.2 雌：22.4	親動物、児動物 雄：21.2 雌：22.4
		F <sub>1</sub> 雄：0、21.2、65.6、196 F <sub>1</sub> 雌：0、22.4、70.9、216	繁殖能 雄：65.6 雌：70.9  親動物：鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫等 児動物：低体重等 繁殖能：着床数減少	繁殖能 雄：65.6 雌：70.9  親動物：鼻腔上皮限局性過形成及び乳頭状腺腫等 児動物：低体重等 繁殖能：着床数減少
	発生毒性試験①	0、50、200、400	母動物：200 胎児：200  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)	母動物：200 胎児：200  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、40、150、600	母動物：150 胎児：150  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：150  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間発がん性試験①	0、10、100、1,000 ppm 雄：0、1.1、11、116 雌：0、1.4、13、135	雄：1.1 雌：135  雄：気管支上皮過形成 雌：毒性所見なし	雄：1.1 雌：135  雄：気管支上皮過形成 雌：毒性所見なし
	23カ月間発がん性試験②	0、500、1,500、5,000 ppm 0、75、225、750	雄：75 雌：75  雄：体重増加抑制、間質性腎炎増加 雌：甲状腺絶対及び比重量増加	雄：75 雌：75  雄：体重増加抑制、間質性腎炎増加 雌：甲状腺絶対及び比重量増加
ウサギ	発生毒性試験①	0、15、50、190	母動物：50 胎児：190  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：190  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、30、100、300	母動物：300 胎児：300	母動物：300 胎児：300

			母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、25、75、200	雌雄：25  雄：死亡例、体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的所見 雌：体重増加抑制	雌雄：25  雄：死亡例、体重増加抑制、肝及び腎に病理組織学的所見 雌：体重増加抑制
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、2.0、10、60	雌雄：10  雄：毒性症状、体重増加抑制、肝比重量増加 雌：毒性症状、体重増加抑制、肝比重量増加、軽度貧血	雌雄：10  雄：毒性症状、体重増加抑制、肝比重量増加 雌：毒性症状、体重増加抑制、肝比重量増加、軽度貧血
	1年間 慢性毒性 試験①	0、4、12、40	雌雄：12  雄：体重増加抑制、肝重量増加、精巣重量減少、精巣萎縮 雌：体重増加抑制、肝及び副腎重量増加	雌雄：12  雄：体重増加抑制、肝重量増加、精巣重量減少、精巣萎縮 雌：体重増加抑制、肝および副腎重量増加
	1年間 慢性毒性 試験②	0、2、10、50	雌雄：2  雄：流涎増加、精巣、肝及び腎に病理組織学的所見 雌：流涎増加	雌雄：2  雄：流涎増加、精巣、肝及び腎に病理組織学的所見 雌：流涎増加
ADI (cRfD)			NOAEL：2 UF：100 ADI：0.02	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験

- 1 ー：無毒性量を設定できず。  
2 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不  
3 確実係数  
4 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。  
5

## 1 &lt;別紙1：代謝物/分解物略称&gt;

2

番号または記号	化学名
EMA	2-ethyl-6-metylaniline
ESA	Acetochlor ethane sulfonic acid
HEMA	2-hydroxyethyl-6-methylaniline
HEHMA	2-(1-hydroxyethyl-6-hydroxymethylaniline
OXA	Acetochlor oxanilic acid
17	<i>N</i> -ethoxymethyl- <i>N</i> -(2'-ethyl-6'-methylphenyl)
27	<i>N</i> -(2-ethyl-6-methylphenyl)oxamic acid
44	Cysteine conjugate of acetochlor
55	57のフェニル環の水酸基の位置異性体
57	<i>N</i> -(6-ethyl-3-hydroxy-2-methylphenyl) oxamic acid

3

4

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量
ALT	アラニアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BChE	ブチリルコリンエステラーゼ
BrdU	ブロモキシウリジン
ChE	コリンエステラーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクロム P450 アイソザイム
FOB	機能観察総合評価
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (= $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP))
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
OCT	オルニチン・カルバミルトランスフェラーゼ
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T3	トリヨードチロニン
T4	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

2

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正  
3 する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. 食品健康影響評価について（URL：[http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-acetochlor-191218.pdf)  
5 [hy-uke-acetochlor-191218.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-acetochlor-191218.pdf)）
- 6 3. U.S. EPA : ACETOCHLOR. Revised HED Chapter of the Tolerance  
7 Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. PC Code:121601,  
8 DP Barcode: D292336. (2006)
- 9 4. 第 220 回食品安全委員会（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/>  
10 [index.html](http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/)）
- 11 5. 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会（URL：  
12 [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakuninn2\\_dai12/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakuninn2_dai12/index.html)）
- 13 6. The e-Pesticide Manual (14 edn) ver. 4.0 (2006)